Aus der III. Medizinischen Klinik des Städtischen
Rudolf Virchow Krankenhauses in Berlin
Chefarzt: Professor Dr. med. H. Hochrein

Elektrokardiographische Veränderungen unter Lidoflazin beim Gesunden und Koronarkranken

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Jürgen Scholle
aus Rostock

Berlin 1974

Aus der III. Medizinischen Klinik des Städtischen
Rudolf Virchow Krankenhauses in Berlin
Chefarzt: Professor Dr. med. H. Hochrein

Elektrokardiographische Veränderungen unter Lidoflazin beim Gesunden und Koronarkranken

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Jürgen Scholle
aus Rostock

Berlin 1974

Referent : Professor Dr. Hochrein

Korreferent : Professor Dr. Holldack

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am : 17. Mai 1974

UNIV. LEIDEN BIBL.

Druck: Der Präsident der Freien Universität Berlin – Zentrale Universitätsdruckerei V aA 4, 1 Berlin 41

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung
2. Patienten - Auswahl
3. Methodik
4. Ergebnisse
   I. Koronargesunde
   II. Koronarinsuffiziente
   III. Nebenwirkungen
5. Diskussion
6. Zusammenfassung
7. Literaturangaben
8. Anhang

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546512_0056

Einleitung

Die Wirkung von Lidoflazin bei der Behandlung der Koronarinsuffizienz ist durch zahlreiche klinische Untersuchungsbefunde dokumentiert (3, 7, 13, 25, 30, 31). Der klinische Einsatz ist bisher auf eine tierexperimentell nachgewiesene koronare Perfusionssteigerung begründet (2, 9, 14, 16, 23, 28).

Der zugrundeliegende biochemische Wirkungsmechanismus ist nicht eindeutig geklärt, wenngleich eine lidoflazinbedingte Potenzierung der koronardilatierenden Eigenschaften des Adenosins, dem die Funktion eines Mittlers zwischen Myokardstoffwechsel und koronarer Durchblutung zugeschrieben wird (5, 6, 17, 26), eine wichtige Rolle zu spielen scheint (2). Von Godfraind (13) wurde daneben ein direkter Einfluß auf die Kontraktilität der glatten Gefäßmuskulatur durch Hemmung des transmembranösen Kalzium-Influxes beschrieben. In tierexperimentellen Untersuchungen wurde unter Lidoflazin eine Zunahme der koronaren Kollateralenentwicklung nachgewiesen (15).

Lidoflazin führt zu akut auftretenden elektrokardiographischen Kammerendteilschwankungen, die in der Literatur unterschiedlich beurteilt werden und deren Entstehungsweise weitgehend ungeklärt ist (4, 7, 27, 31). In der Langzeitanwendung vermag Lidoflazin myokardischämische ST-Strecken-Senkungen rückläufig zu beeinflussen (4, 21). Nach den Angaben mehrerer Autoren besitzt das Lidoflazin weiterhin eine ausgezeichnete defibrillatorische Wirkungskomponente beim Vorhofflimmern, wobei gleichzeitig auf eine Zunahme teils bedrohlicher ventrikulärer Heterotopien in Verbindung mit Herzglykosiden hingewiesen wird (8, 22, 23, 26).

In der vorliegenden Arbeit wird der Einfluß des Lidoflazins auf den elektrokardiographischen Erregungsablauf während einer kurzfristigen Behandlungsphase bei Herzgesunden und bei Koronarkranken untersucht.

Patienten-Auswahl

Die Untersuchungen wurden zunächst bei einer Gruppe von sicher herzgesunden Probanden und anschließend bei einer zweiten Gruppe mit klinisch und elektrokardiographisch gesicherter Koronarinsuffizienz durchgeführt.

Die erste Gruppe umfaßt 20 koronargesunde Probanden (13 Männer, 7 Frauen) mit einem Durchschnittsalter von 34±11 Jahren, die zweite Gruppe 20 koronarinsuffiziente Patienten (11 Männer, 9 Frauen) mit einer langfristigen Angina-pectoris-Anamnese und myokardischen EKG-Veränderungen (durchschnittliche ST-Senkung im Ruhe-EKG: -0,11 mVolt). Das mittlere Alter beträgt 55±13 Jahre. Die Krankheitsaufschlüsselung führt zu folgenden kardialen Grundleiden: Koronare Herzkrankheit bei 10 Patienten, Zustand nach Herzinfarkt bei 6, dekompensiertes Cor hypertonicum bei 3 und ein kombiniertes Mitralvitium bei einem Patienten.

Methodik

Innerhalb der koronargesunden Gruppe wurden 360 mg Lidoflazin/die über 7 Tage verabfolgt. Diese Dosis gilt nach den Angaben mehrerer Autoren als therapeutisch (23, 31). Aus Gründen des in der Literatur angegebenen Zusammenhanges zwischen der Lidoflazinwirkung und dem vermehrten Auftreten bedrohlicher Herzrhythmusstörungen standen die Probanden unter einer intensiveren stationären und elektrokardiographischen Überwachung (8, 22, 23, 26).

Eine EKG-Untersuchung bestand jeweils aus einer Registrierung in Ruhe, unmittelbar nach der maximalen Arbeitsbelastung auf dem Fahrradergometer und nach einer 10minütigen Erholungsphase.

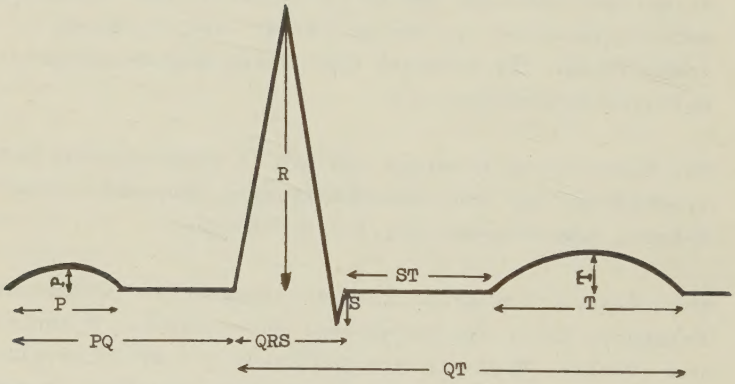
Der abschließenden Auswertung wurden folgende EKG-Untersuchungen zugeführt:

a) vor Beginn der Lidoflazin-Gabe
b) 60 bis 120 Minuten nach Einnahme der ersten Dosis von 180 mg Lidoflazin
c) nach Beendigung der siebentägigen Behandlungsperiode

Die koronarinsuffiziente Gruppe wurde vor und nach der einmaligen Gabe von 180 mg Lidoflazin einer submaximalen Arbeitsbelastung bis zur Auslösung einer myokardischämischen EKG-Reaktion oder eines Angina-pectoris-Anfalles unterzogen.

Die Beurteilung erfolgte aus den 12 konventionellen Extremitäten- und Brustwandableitungen, die mit einem 6-Kanal-Schreibgerät registriert wurden.

Der elektrokardiographische Erregungsablauf wurde nach folgenden Kriterien vermessen: Herzfrequenz, P-Amplitude und -Breite, Verlaufsform und Dauer des ST-Intervalls, PQ-Zeit, R- und S-Amplitude, QT- bzw. QTU-Zeit, T-Amplitude und -Breite, R/T Quotient, Form der T-Welle (Kerbung, Doppelgipfel, TU-Verschmelzungswelle). In Abb. 1 sind die analysierten Kriterien dargestellt.



Weitere Messungen: Frequenz
R/T-Quotient
ST-Verlagerung
Doppelgipfel der T-Welle
Summations-EKG V_1-V_3
Summations-EKG V_4-V_6

Abb. 1

Beurteilungskriterien in der EKG-Analyse

Voraussetzung einer objektiven EKG-Gruppen-Analyse, besonders der Erregungsrückbildungsphase, ist eine Ausmessung aller Ableitungen, da bereits geringe Variationen in der Elektrodenanlage zu erheblichen Änderungen im elektrokardiographischen Erregungsablauf führen können. Die Schwierigkeiten bestehen nun darin, das aus 12 Ableitungen gebildete Zahlenmaterial rationell und übersichtlich auszuwerten. Aus diesen Gründen wurde das "rechts- und linkspräkordiale Summations-EKG" zur statistischen Berechnung eingeführt, das geeignet erscheint, den elektrokardiographischen Erregungsablauf in den Brustwandableitungen übersichtlich und repräsentativ zu erfassen.

Das rechtspräkordiale Summations-EKG wird aus V_1 bis V_3 gebildet, das linkspräkordiale entsprechend aus V_4 bis V_6

Zur statistischen Berechnung wurden die Mittelwerte sowie die mittleren quadratischen Abweichungen bestimmt. Die Signifikanzprüfung erfolgte nach dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen.

Ergebnisse

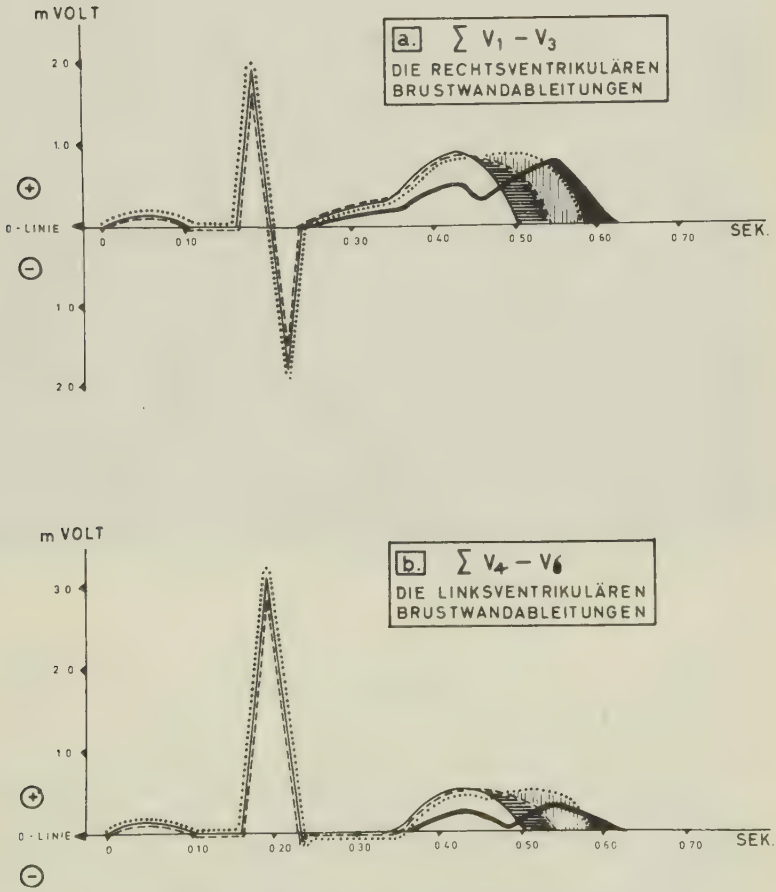
I. Effekte bei koronargesunden Personen

Die nach dem rechts- und linkspräkordialen Summations-EKG gewonnenen Meßergebnisse sind der graphischen Darstellung in Abb. 2 zu entnehmen. Das dazugehörige Zahlenmaterial mit Standardabweichungen und Signifikanzberechnungen geht aus den Tabellen 1 und 2 hervor.

Die auffälligsten Alterationen liegen in der Erregungsrückbildungsphase und bestehen in dem dosisabhängigen Auftreten einer echten U-Welle. Der in der Literatur häufig beschriebene Formwandel der T-Welle mit Verbreiterung, Abrundung, Einkerbung oder Doppelgipfligkeit und die Verlängerung der Repolarisationsphase (4, 8, 23, 26, 27) erweisen sich als Folge einer TU-Verschmelzungswelle. Die eigentliche T-Welle erfährt unter dem Einfluß des Lidoflazin eine Abflachung ohne echte Verbreiterung und wird schließlich von der U-Welle überragt. Diese Alterationen werden durch eine ergometrische Belastung in eindrucksvoller Weise verstärkt (Abb. 2, 3, 4).

Abb. 2
Dosisabhängiges Auftreten einer TU-Verschmelzungswelle mit korrelierender Verlängerung der QTU-Zeit. Keine Änderung der ST-Dauer oder der ST-Verlaufsform. Die lidoflazinbedingten EKG-Alterationen werden durch eine gleichzeitige Belastung verstärkt. Veränderungen in der Erregungsbildung, der av-Überleitung und der ventrikulären Erregungsausbreitung werden nicht beobachtet.

EKG-VERHALTEN VOR UND NACH LIDOFLAZIN BEIM KORONARGESUNDEN



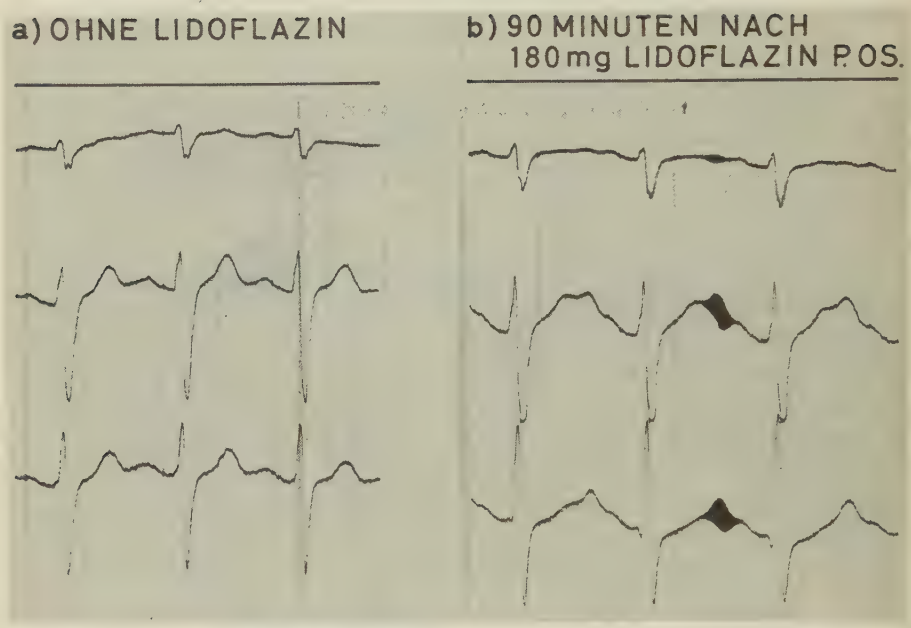


Abb. 3
Typisch lidoflazinbedingte EKG-Alterationen bei Koronargesunden (A.Z.; 29 J).
Unter Lidoflazin deutliches Auftreten einer hoch positiven U-Welle (schwarz) bei abgeflachter T-Welle besonders in V_3. Die QTU-Zeit ist stark verlängert, wobei die U-Welle in den absteigenden Schenkel der T-Welle einbezogen wird. Keine Veränderungen der ST-Strecke, P-Welle, AV-Überleitungszeit oder des QRS-Komplexes.

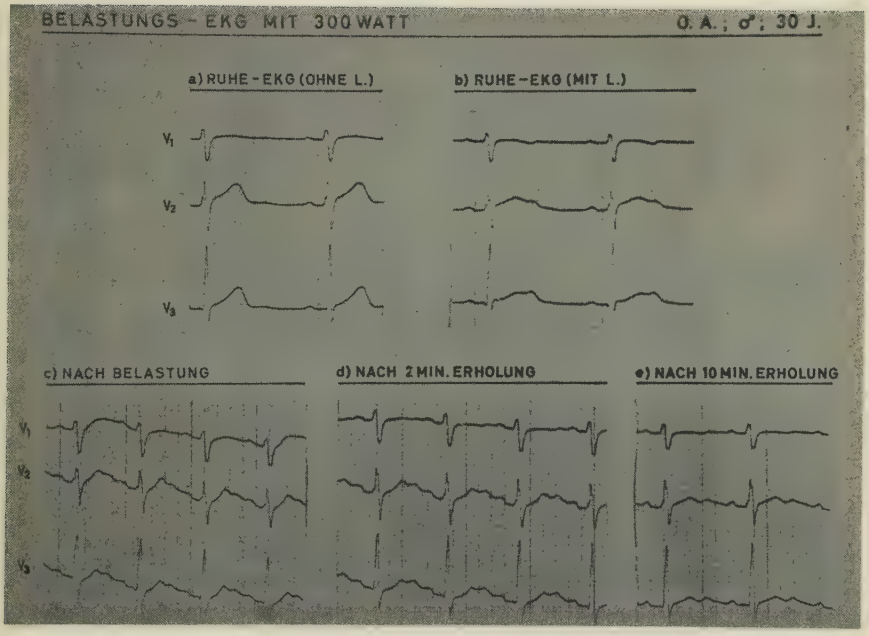
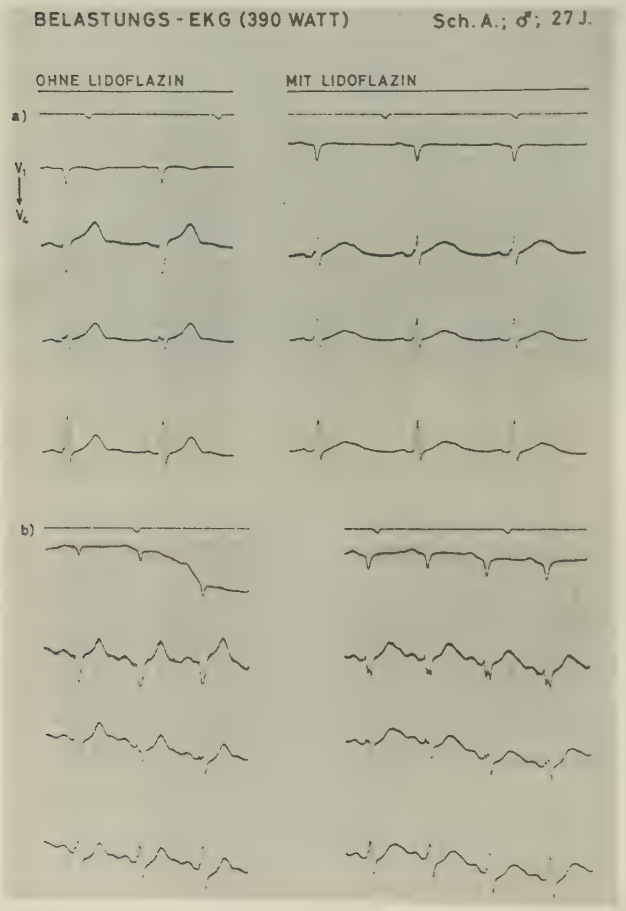


Abb.4

Beispiel für typische lidoflazinbedingte EKG-Alterationen beim Koronargesunden

Bereits im Ruhe-EKG tritt unter dem Einfluß des Lidoflazin eine deutliche U-Welle auf (b), die in V_3 eine höhere Amplitude besitzt als die T-Welle. Der Vergleich mit dem Ruhe-EKG ohne Lidoflazin (a) zeigt insgesamt eine T-Wellen-Abflachung. Diese Veränderungen werden durch eine Arbeitsbelastung noch verstärkt (c bis e).

Zunächst war zu klären, inwieweit bei dem Formwandel des Kammerendteils eine echte QT-Verbreiterung ausgeschlossen werden kann. Zu diesem Zwecke wurden zahlreiche phonokardiographische Untersuchungen durchgeführt, in denen unter Lidoflazin konstant ein vorzeitiger Einfall des 2. Herztones um mehr als 0,04 sec bei unveränderter ST-Streckendauer nachgewiesen wurde, sodaß an der Formation einer U-Welle nicht gezweifelt werden kann (Abb. 5 und 6).



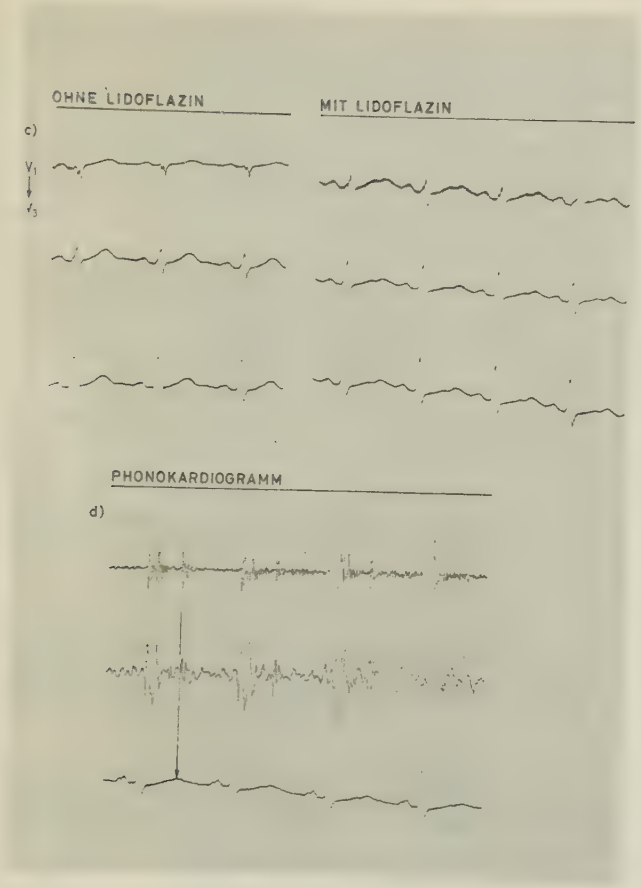


Abb. 5

Unter Lidoflazin bereits im Ruhe-EKG Formation einer U-Welle (a), die durch die gleichzeitige Arbeitsbelastung noch weiter verstärkt wird (b). 10 Minuten nach der Belastung besteht eine eindrucksvolle T-Abflachung sowie eine die T-Welle überragende U-Welle (c). Mit dem vorzeitigen Einfall des 2. Herztones um mehr als 0,04 sec bei unveränderter ST-Streckendauer ist das Vorhandensein einer U-Welle bewiesen (d).

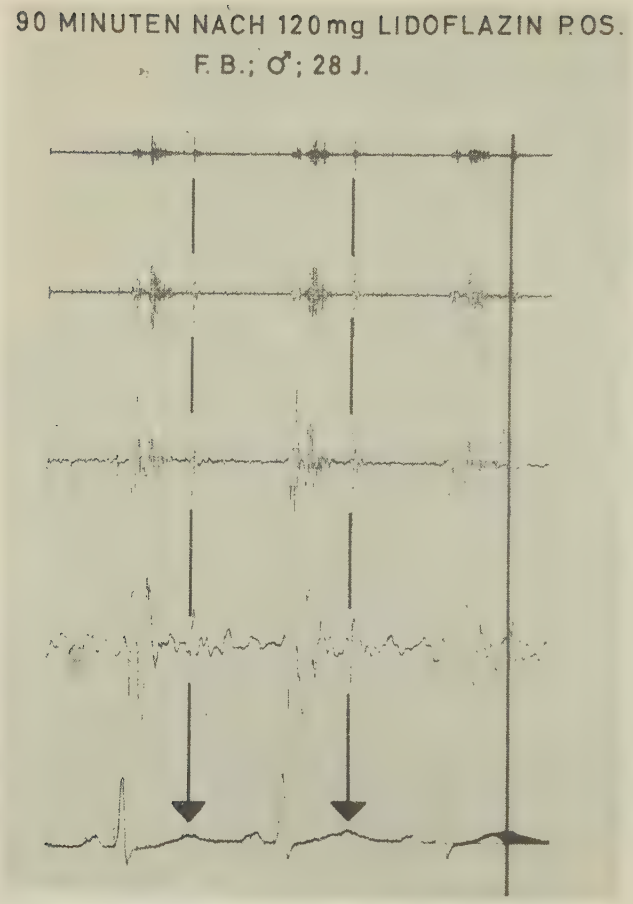


Abb. 6
TU-Verschmelzungswelle unter Lidoflazin
Die U-Welle in der II. Extremitätenableitung wird durch der Nachweis eines vorzeitigen Einfalls des 2. Herztones um mehr als 0,04 sec bei nicht verlängerter ST-Streckendauer abgrenzbar.

Die Verlängerung der QTU-Zeit ist dosisabhängig. Sie ist bereits 60-120 min nach der Lidoflazingabe (180 mg) von 0,34 sec auf durchschnittlich 0,38 sec verlängert und beträgt am 7. Behandlungstag (360 mg Lidoflazin pro Tag) 0,41 sec. Eine zusätzliche ergometrische Belastung führt zu einer weiteren Verlängerung auf durchschnittlich 0,42 sec. Diese Befunde sind mit einer Signifikanz von $p<0,01$ statistisch gesichert.

Das Auftreten einer U-Welle, die sich durch die Entwicklung eines Doppelgipfels ankündigt, weist gleichermaßen eine strenge Dosisabhängigkeit auf. Während sich 60-120 min nach 180 mg Lidoflazin ein Doppelgipfel im Ruhe-EKG in nur 25 % manifestiert, wächst der Prozentsatz am 7. Behandlungstag auf 35 % an. Unter der gleichzeitigen ergometrischen Belastung tritt der Doppelgipfel in 85 % auf, während eine Belastung ohne vorherige Lidoflazingabe nur in 4 % der Fälle zu einem Doppelgipfel führt.

Analog den og. Beziehungen nimmt die Breite der TU-Verschmelzungswelle in Abhängigkeit von der Dosis und der gleichzeitigen Arbeitsbelastung mit $p<0,01$ statistisch signifikant zu (Abb. 2, Tab. 1).

Signifikante Alterationen der ST-Strecke treten nicht auf. In Einzelfällen wurden eine Senkung der Herzfrequenz, eine verlängerte av-Überleitungszeit sowie eine Verbreiterung des QRS-Komplexes beobachtet. Diese Veränderungen waren jedoch nicht signifikant. Die Form und Breite der P-Welle, der R/T-Quotient, die R- und die S-Amplitude blieben unbeeinflußt (Abb. 2, Tabellen 1, 2, 3,).

		P-Amplitude	P-Breite	PQ-Überleitung	QRS-Breite	QT(U)-Zeit	T(U)-Breite	ST-Dauer	ST-Verlagerung	Frequenz
Vor-EKG	$\bar{x}$	0,110	0,101	0,163	0,083	0,344	0,154	0,110	0,010	75,2
	s	±0,041	±0,014	±0,012	±0,010	±0,020	±0,022	±0,024	±0,001	± 9,6
60-120 min nach 180 mg L.	$\bar{x}$	0,120	0,100	0,164	0,086	0,383	0,177	0,107	0,035	80,1
	s	±0,040	±0,010	±0,020	±0,011	±0,026	±0,059	±0,024	±0,066	± 9,5
Nach 7 Tagen mit 360 mg L./die	$\bar{x}$	0,125	0,095	0,163	0,092	0,406	2,207	0,102	0,005	78,1
	s	±0,049	±0,017	±0,017	±0,010	±0,026	±0,030	±0,024	±0,008	±13,4
Wilcoxon-Test (Signifikanz-berechnung)		$\alpha \gtrsim 0,10$	$\alpha \gtrsim 0,10$	$\alpha \lesssim 0,10$	$\alpha \gtrsim 0,10$	$\alpha \leq 0,01$	$\alpha \leq 0,01$	$\alpha \gtrsim 0,10$	$\alpha \gtrsim 0,10$	$\gtrsim 0,10$

Tab. 1: Der Erregungsablauf im Ruhe-EKG vor und nach Lidoflazinapplikation bei 20 koronargesunden Probanden; Durchschnittsalter: 34±11 Jahre (13♂, 7♀); Dosierung: 360 mg Lidoflazin die p.o. über 7 Tage.
$\bar{x}$ = Mittelwert, s = Standardabweichung, α = Signifikanzwahrscheinlichkeit.

			Frequenz	R-Amplitude	S-Amplitude	T-Amplitude	R/T-Quotient	ST-Verlagerung	QT(U)-Zeit
RUHE	Vor-EKG	$\bar{x}$	75,2	1,93	1,82	0,885	4,476	0,195	0,344
		s	±9,6	±0,820	±0,639	±0,561	±5,943	±0,184	±0,020
	60-120 min nach 180 mg L.	$\bar{x}$	80,1	1,81	1,69	0,838	4,808	0,210	0,383
		s	±9,5	±0,813	±0,681	±0,501	±6,612	±0,191	±0,026
									$\alpha \leq 0,01$
	Nach 7 Tagen mit 360 mg L./die	$\bar{x}$	78,1	1,81	1,85	0,680	5,828	0,210	0,406
		s	±13,4	±0,888	±0,928	±0,493	± 5,550	±0,234	±0,026
									$\alpha \leq 0,01$
NACH BELASTUNG	Vor-EKG	$\bar{x}$	128,4			1,055	2,400	0,090	
		s	±17,1			±0,623	±2,452	±0,141	
	60-120 min nach 180 mg L.	$\bar{x}$	128,8			1,065	2,051	0,125	
		s	±12,9			±0,490	±1,666	±0,120	
	Nach 7 Tagen mit 360 mg L./die	$\bar{x}$	129,1			1,020	2,256	0,145	
		s	±14,6			±0,535	±1,785	±0,204	
10 m in NACH BELASTUNG	Vor-EKG	$\bar{x}$	86,8			0,810	3,991	0,180	
		s	±7,8			±0,566	±5,041	±0,202	
	60-120 min nach 180 mg L.	$\bar{x}$	87,3			0,745	4,820	0,201	0,433
		s	±10,2			±0,532	±5,306	±0,167	±0,049
									$\alpha \leq 0,01$
	Nach 7 Tagen mit 360 mg L./die	$\bar{x}$	86,7			0,615	5,706	0,190	
		s	±10,7			±0,482	±5,607	±0,191	

Tab. 2: Der Erregungsablauf im rechtsventrikulären Summations-EKG (V_1-V_3) während der ergometrischen Belastung mit und ohne Lidoflazin bei 20 koronargesunden Probanden. Durchschnittliche Ergometerbelastung: 216±80 Watt (141 Watt bei ♀, 256 Watt bei ♂).
$\bar{x}$ = Mittelwert, s = Standardabweichung, α = Signifikanzwahrscheinlichkeit.

			R-Amplitude	S-Amplitude	T-Amplitude	R/T-Quotient	ST-Verlagerung	QT(U)-Zeit
RUHE	Vor-EKG	$\bar{x}$ s	3,15 ±0,827	0,13 ±0,181	0,525 ±0,286	7,308 ±3,762	0,015 ±0,048	0,344 ±0,020
	60-120 min nach 180 mg L.	$\bar{x}$ s	3,01 ±0,791	0,08 ±0,140	0,535 ±0,239	6,920 ±4,304	0,035 ±0,066	0,383 ±0,026 $\alpha \leq 0,01$
	Nach 7 Tagen mit 360 mg L./die	$\bar{x}$ s	2,87 ±0,859	0,15 ±0,201	0,430 ±0,252	9,874 ±8,009	0,005 ±0,032	0,406 ±0,026 $\alpha \leq 0,01$
NACHBELASTUNG	Vor-EKG	$\bar{x}$ s			0,501 ±0,336	9,360 ±8,447	-0,025 ±0,071	
	60-120 min nach 180 mg L.	$\bar{x}$ s			0,510 ±0,350	6,749 ±6,773	-0,005 ±0,062	
	Nach 7 Tagen mit 360 mg L./die	$\bar{x}$ s			0,565 ±0,430	5,989 ±13,568	-0,015 ±0,097	
10 min NACHBELASTUNG	Vor-EKG	$\bar{x}$ s			0,463 ±0,237	6,650 ±4,300	0,011 ±0,031	
	60-120 min nach 180 mg L.	$\bar{x}$			0,440 ±0,255	6,638 ±5,291	0,030 ±0,178	0,433 ±0,049 $\alpha \leq 0,01$
	Nach 7 Tagen mit 360 mg L./die	$\bar{x}$ s			0,313 ±0,211	12,985 ±13,443	0,015 ±0,083	

Tab. 3: Der Erregungsablauf im linksventrikulären Summations-EKG (V_1-V_6) während der ergometrischen Belastung mit und ohne Lidoflazin bei 20 koronargesunden Probanden. Durchschnittliche Ergometerbelastung: 210±80 Watt (141 Watt bei ♀, 266 Watt bei ♂.
$\bar{x}$ = Mittelwert, s = Standardabweichung, α = Signifikanzwahrscheinlichkeit.

II. Effekte bei Patienten mit Koronarinsuffizienz

Die durchschnittlichen Veränderungen des rechtspräkordialen Summations-EKG(V_1 - V_3), die aus den EKG-Einzelregistrierungen von 20 koronarkranken Patienten statistisch ermittelt wurden, gehen aus Abb. 7 hervor. Abb. 8 enthält eine maßstabsgetreue Wiedergabe des linkspräkordialen Summations-EKG. Das Zahlenmaterial ist der Tabelle 4 zu entnehmen.

Analog den Ergebnissen bei koronargesunden Probanden kommt es unter dem Einfluß von Lidoflazin zur Entwicklung einer TU-Verschmelzungswelle und folglich zu einer Verlängerung der QTU-Zeit. Die Befunde sind statistisch gesichert. Während der charakteristische Doppelgipfel 60 - 90 min nach 180 mg Lidoflazin bereits in 30 % der EKG-Ruheregistrierungen nachweisbar wird, kann dieser Prozentsatz durch eine zusätzliche submaximale Arbeitsbelastung auf 40 % erhöht werden. Diese Alterationen sind stärker ausgeprägt als bei Herzgesunden und zeichnen sich besonders durch eine stärkere T-Abflachung bis präterminale T-Negativierung aus (Abb. 9).

EKG-VERHALTEN VOR UND NACH LIDOFLAZIN
BEIM KORONARKRANKEN

I. DIE RECHTSVENTRIKULÄREN BRUSTWANDABLEITUNGEN
($\sum V_1 - V_3$)

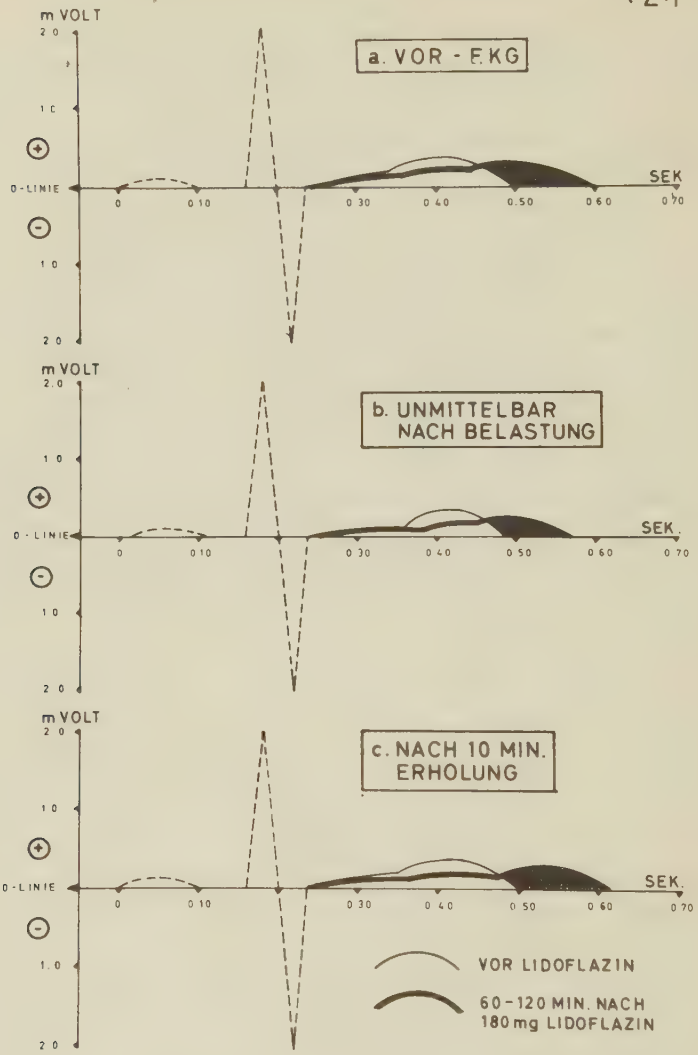


Abb. 7

Auftreten der charakteristischen TU-Verschmelzungswelle mit Verlängerung der QTU-Zeit im rechtspräkordialen Summations-EKG unter Lidoflazin

EKG - VERHALTEN VOR UND NACH LIDOFLAZIN
BEIM KORONARKRANKEN
II. DIE LINKSVENTRIKULÄREN BRUSTWANDABLEITUNGEN
($\sum V_4 - V_6$)

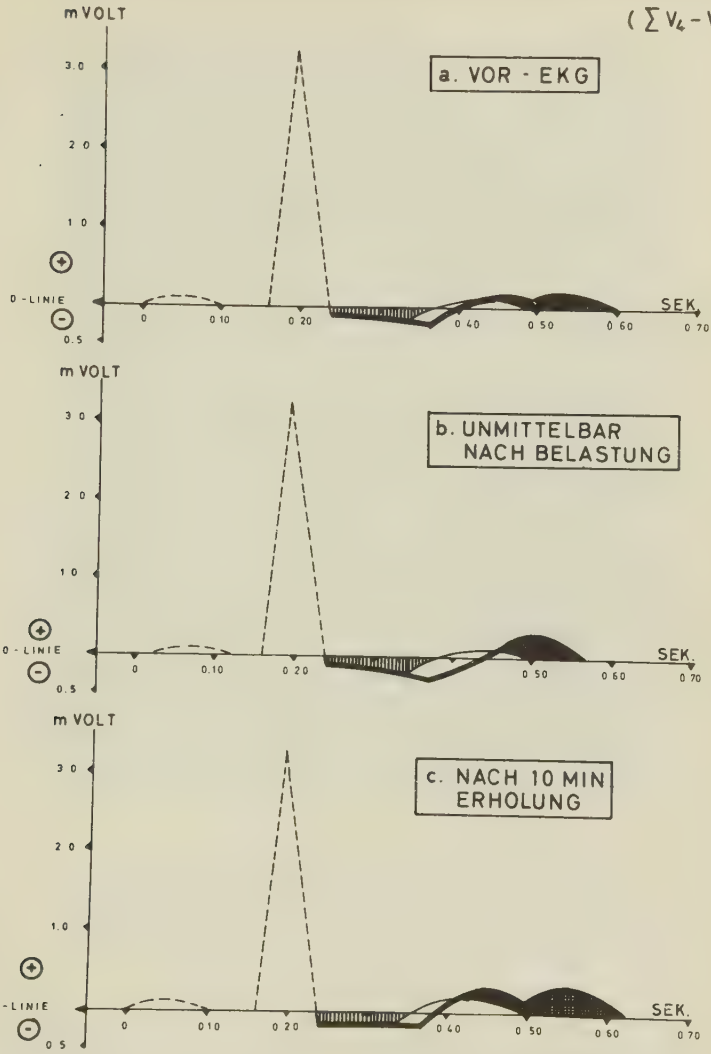


Abb. 8

Deutliche linkspräkordiale TU-Verschmelzungswelle mit Verlängerung der QTU-Zeit unter Lidoflazin. Während die Amplitude der U-Welle zunimmt, neigt die T-Welle eher zu einer Abflachung oder präterminalen Negativierung. Die übrigen EKG-Parameter bleiben unbeeinflußt.

			Rechtsventrikulär V_1-V_3			Linksventrikulär V_4-V_6			Sonstiges			
			Frequenz	ST-Verlagerung	T-Amplitude	ST-Verlagerung	T-Amplitude	QT(U)-Zeit	Doppelgipfel	T(U)-Breite	Belastung
Ruhe-EKG	ohne L.	$\bar{x}$	80,20	0,15	0,39	-0,11	0,08	0,35	0 %	0,14	
		s	±12,14	±0,25	±0,64	±0,18	±0,58	±0,03		±0,02	
	mit L.	$\bar{x}$	75,00	0,14	0,27	-0,13	0,18	0,44	30 %	0,20	
		s	±13,56	±0,32	±0,57	±0,18	±0,48	±0,08		±0,06	
								$\alpha \leq 0,01$		$\alpha \leq 0,01$	
Belastungs-EKG	ohne L.	$\bar{x}$	101,01	0,09	0,41	-0,27	0,09	0,32	5 %		61,5
		s	±17,17	±0,28	±0,47	±0,28	±0,47	±0,03			±38,9
	mit L.	$\bar{x}$	89,20	0,06	0,30	-0,24	0,26	0,40	30 %		61,5
		s	±20,74	±0,35	±0,93	±0,32	±0,18	±0,40			±38,9
								$\alpha \leq 0,01$			
10 min nach Belastung	ohne L.	$\bar{x}$	72,60	0,13	0,42	-0,17	0,1	0,35	0 %		
		s	±14,59	±0,30	±0,5	±0,21	±0,56	±0,03			
	mit L.	$\bar{x}$	77,02	0,14	0,25	-0,11	0,23	0,42	40 %		
		s	±15,18	±0,27	±0,45	±0,17	±0,43	±0,04			
								$\alpha \leq 0,01$			

Tab. 4: Der Erregungsablauf im rechts- und linksventrikulären Summations-EKG unter Ruhe- und Belastungsbedingungen mit und ohne Lidoflazin bei 20 Patienten mit Koronarinsuffizienz. Durchschnittsalter: 54,7 Jahre (9♀, 11♂); durchschnittliche Belastung: 81,5±38,9 Watt; Dosierung: 180 mg Lidoflazin p.o. $\bar{x}$ = Mittelwert, s = Standardabweichung, α = Signifikanzwahrscheinlichkeit.

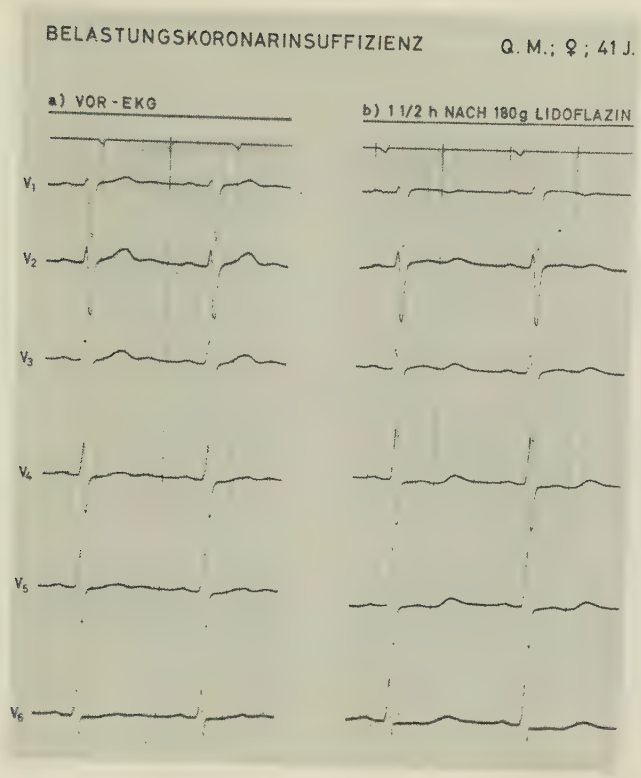


Abb. 9
Beispiel für typische lidoflazinbedingte EKG-Alterationen beim Koronarkranken
Unter Lidoflazin präterminale T-Negativierung und Entwicklung einer deutlich positiven U-Welle mit Verlängerung der QTU-Zeit

Bei 4 Patienten (20 %) ohne vorher nachweisbare Herzrhythmusstörungen traten 90 - 120 min nach Einnahme von 180 mg Lidoflazin ventrikuläre Extrasystolen, teilweise in Form eines Bigeminus, mit teils bedrohlich erniedrigtem Vorzeitigkeitsindex auf. Alle 4 Patienten hatten eine Herzinsuffizienz und wurden mit Herzglykosiden behandelt (Abb. 10, 11).

Die ST-Strecke wies unter Lidoflazin mit oder ohne gleichzeitige Arbeitsbelastung keine Veränderung auf (Abb. 7, 8, Tab.4) Im Einzelnen wurden 3 Verläufe mit Normalisierung einer ST-Senkung unter Lidoflazin beobachtet (Abb. 12), während es in 2 Fällen zu einer deutlichen Zunahme der ST-Senkung mit einem gleichzeitigen gehäuften Auftreten ventrikulärer Extrasystolen kam (Abb. 10, 13). Diese Veränderungen waren statistisch nicht signifikant. Die Dauer der ST-Strecke, die aus der QT-Zeit (bzw. QTU-Zeit) durch Subtraktion der QRS- und T-Breite (bzw. TU-Breite) errechnet wurde, blieb unter Lidoflazin unbeeinflußt.

Nach Lidoflazin trat eine nicht signifikante Abnahme der Herzfrequenz von 80 auf durchschnittlich 73 Schläge pro Minute auf.

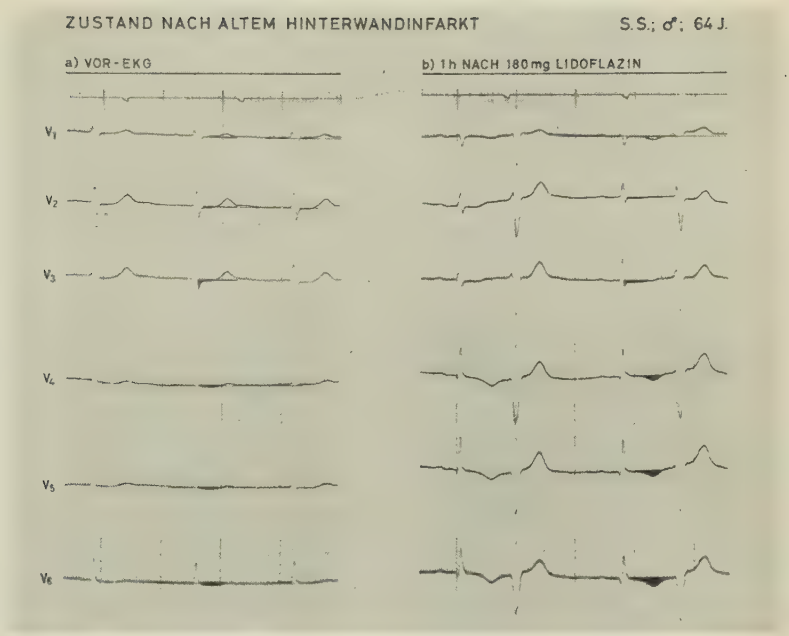


Abb. 10
Auftreten ventrikulärer Extrasystolen mit vorzeitigem Einfall in die vulnerable Phase unter Lidoflazin. T-Inversion in V_1 bis V_5 und Zunahme der ST-Senkung in V_4 bis V_6. Der Patient ist glykosidtherapiert.

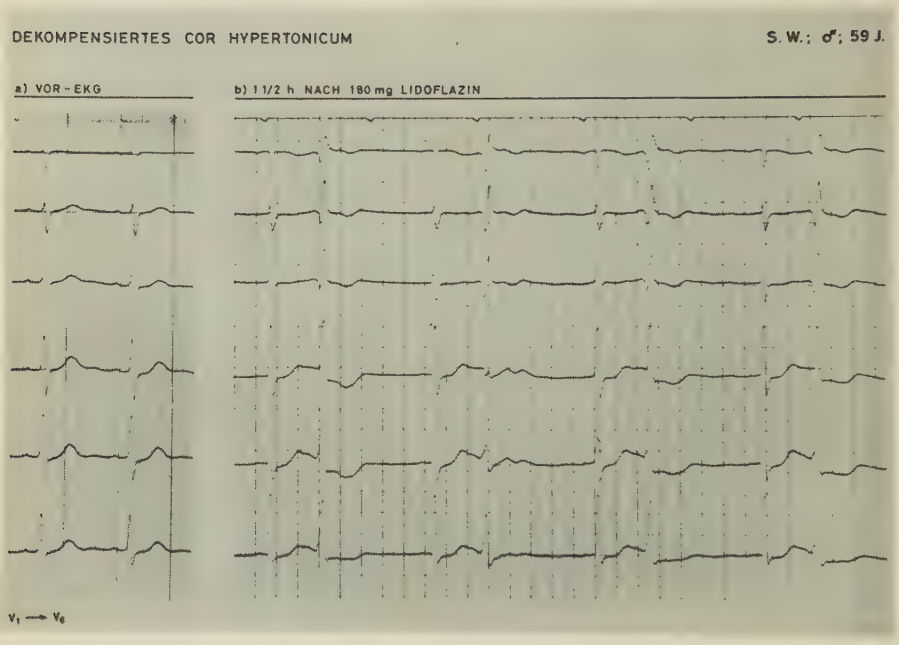


Abb. 11
Auftreten eines Bigeminus unter Lidoflazin bereits unter Ruhebedingungen bei einem digitalisierten Patienten

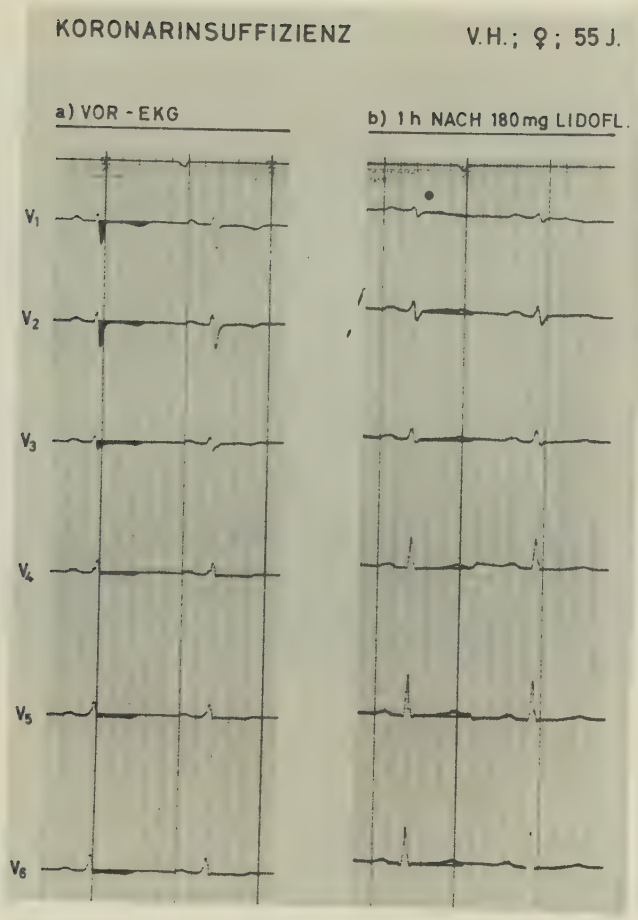


Abb. 12

Normalisierung von Senkungen der ST-Strecke und Aufrichtung präterminaler T-Negativierungen unter Lidoflazin

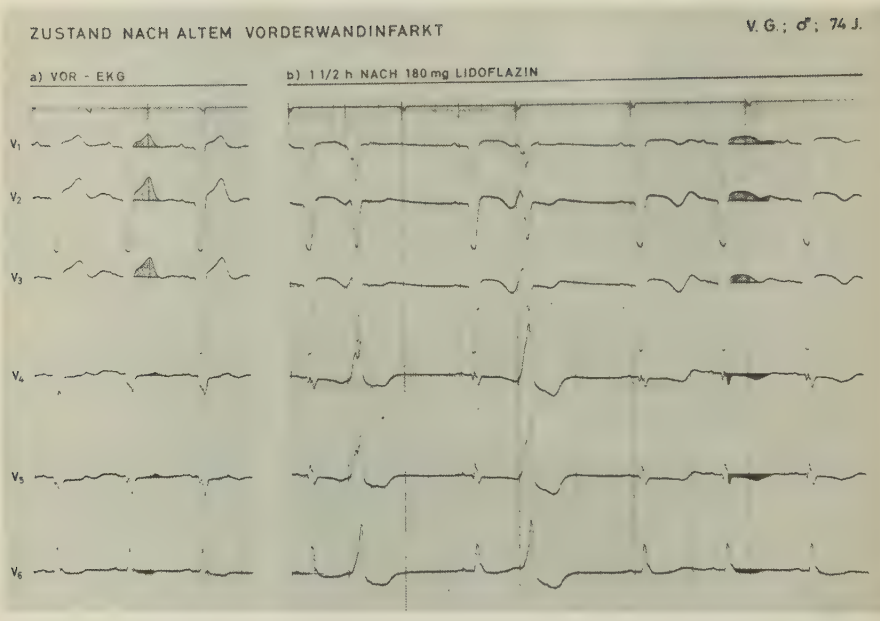


Abb. 13
Zunahme von ST-Strecken-Senkungen linkspräkordial, Abflachung rechtspräkordialer T-Wellen, linkspräkordiale T-Inversion und Auftreten eines Bigeminus unter Lidoflazin

III. Nebenwirkungen

Bei 8 von 40 Patienten (20 %) kam es bereits nach einer initialen Gabe von 180 mg Lidoflazin zu subjektiven Beschwerden mit folgender Reihenfolge in der Wertigkeit: Tinnitus, Schwindel und Benommenheit. Diese Symptome verschwanden trotz fortlaufender Therapie innerhalb von 2 Tagen mit Ausnahme zweier Patienten. Während Lidoflazin in einer Dosis von 3 x 120 mg in einem Teil der Fälle zu entsprechenden Beschwerden führt, wurden 3 x 60 mg täglich gewöhnlich gut toleriert. 3 Patienten klagten über Parästhesien an Händen und Füßen. Gastrointestinale Symptome bestanden in keinem Fall. Über das Auftreten von Herzrhythmusstörungen unter Lidoflazin wurde bereits berichtet.

Diskussion

Der vermehrte Anfall des Adenosins als Stoffwechselprodukt der energiereichen Phosphate bei einer Myokardischämie soll auf Grund der gefäßdilatierenden Eigenschaften des Adenosins der metabolischen Autoregulation der Koronardurchblutung dienen (2, 5, 6, 10, 11, 12, 15, 29). Die Wirkungsweise des Lidoflazin könnte über eine Hemmung des Adenosinabbaues zu Inosin und durch eine Verlangsamung der Adenosinpermeation in das Gewebe, die Erytrocyten und Thrombocyten erklärt werden (2, 6, 11, 30). Die im Tierversuch nachweisbare Steigerung der koronaren Durchblutung durch Lidoflazin (2, 15, 21) hätte somit eine theoretische Begründung. Trotzdem bestehen erhebliche Zweifel, ob dieser Wirkungsmechanismus bei der Therapie des koronarkranken menschlichen Herzens überhaupt eine Rolle spielt (6). In klinischen Untersuchungen wird nie ein unmittelbarer, sondern ein erst nach Wochen einsetzender therapeutischer Effekt auf den Beschwerdekomplex der Angina pectoris, den Nitroverbrauch, die Arbeitstoleranz und auch auf die ischämischen ST-Senkungen im EKG nachweisbar (7, 14, 27, 31).

Der vorliegende Untersuchungsbefund einer fehlenden Beeinflussung der gesenkten ST-Strecke in der akuten Behandlungsphase steht in Übereinstimmung mit den Angaben mehrerer Autoren (14, 23, 27). Dagegen wird übereinstimmend ein protrahiert einsetzender therapeutischer Langzeiteffekt auf die klinische Symptomatik der Koronarinsuffizienz und die ischämischen ST-Senkungen im EKG beschrieben, als deren Ursache eine tierexperimentell nachgewiesene Zunahme der koronaren Kollateralenbildung diskutiert wird (3, 4, 7, 23, 25).

Es besteht aber kein Zweifel, daß Lidoflazin schon in der akuten Behandlungsphase charakteristische EKG-Veränderungen hervorruft, die in der Literatur unterschiedlich beurteilt werden und die auf eine direkte myokardiale Wirkungskomponente des Lidoflazin hinweisen. Es handelt sich um Defor-

mierungen des Kammerendteils mit Verbreiterung, Kerbung, Doppelgipfligkeit der T-Welle, um das Auftreten einer U-Welle und um eine Verlängerung der Repolarisationsphase. Die Beschreibung dieser Phänomene ist dabei nicht einheitlich (4, 8, 23, 31).

Nach den Befunden der vorliegenden Arbeit sind diese Alterationen, die im EKG bereits 60 bis 90 min nach oraler Lidoflazineinnahme auftreten, formal klar definiert:

1. Formation einer deutlichen U-Welle, die mit der T-Welle verschmilzt und Ursache einer verlängerten Repolarisationsphase ist.
2. Reduktion der T-Wellen-Amplitude bis zur präterminalen T-Negativierung, wobei die eigentliche T-Welle weder verbreitert noch gekerbt ist.

Hiermit besteht rein formal eine Übereinstimmung mit EKG-Veränderungen bei Hypokaliämie (3, 4, 27). Ein weiteres Merkmal besteht darin, daß die EKG-Veränderungen bei der Koronarinsuffizienz des menschlichen Herzens stärker ausgeprägt sind und durch Arbeitsbelastung noch zusätzlich provoziert werden können (Abb. 3, 4, 5, 9). Untersuchungen des Serum-Kalium während einer Lidoflazin-Therapie ergaben bislang keinen klaren Hinweis für die Entwicklung einer lidoflazinbedingten Hypokaliämie (4). Das Auftreten ventrikulärer Heterotopien (22, 23, 26, 27) ließ eine ektope Schrittmacheraktivität als Folge eines gestörten Kaliumstoffwechsels vermuten. Andererseits gibt es Hinweise für arrhythmiefördernde partielle Leitungsblockierungen mit Re-entry-Phänomen oder mit inhomogener Beeinflussung der Refraktärperiode (8, 26). Von der Hypothese des gestörten Kaliumstoffwechsels ausgehend, besteht die Frage des Wirkungsmechanismus. Führt die dem Lidoflazin zugeschriebene Depression des intrazellulären Kalium-Influxes (13) zu einer Kaliumdepolarisationshemmung mit Anstieg des intra-extrazellulären Kaliumgradienten und damit zur Kalium-Hyperpolarisation der Zellmembran (8)?

Die Möglichkeit einer "hypokaliämischen" Wirkungskomponente des Lidoflazin kann jedenfalls nach dem jetzigen Stand der Untersuchungen abgelehnt werden.

Die antiarrhythmischen Eigenschaften des Lidoflazin bei Vorhofflimmern (9, 22, 23, 26) können von uns bestätigt werden (Abb. 14). Es ergibt sich hiermit auch die Möglichkeit einer chinidinähnlichen Wirkungskomponente (4) mit Hemmung der diastolischen Depolarisation und Verlängerung der Refraktärzeit (8). Der Vergleich von Chinidin- und Lidoflazinwirkungen auf die Erregungsrückbildungsphase zeigt eine entsprechende Übereinstimmung im elektrokardiographischen Erregungsablauf (Abb. 15).

Bei fehlender Verlängerung der ST-Strecke und der echten QT-Zeit besteht in Übereinstimmung mit der Literatur (4) keine Ähnlichkeit mit dem EKG bei Hypokalzämie.

Weiterhin ist eine zentral-nervöse Wirkungskomponente des Lidoflazin (4) als Voraussetzung für die kardialen Effekte nicht wahrscheinlich. Vielmehr dürfte das regelmäßige, sofortige und weitgehend einheitliche Auftreten der EKG-Veränderungen nach der Lidoflazin-Gabe und die strenge Dosisabhängigkeit Ausdruck einer direkten Einwirkung an der Herzmuskelzelle sein.

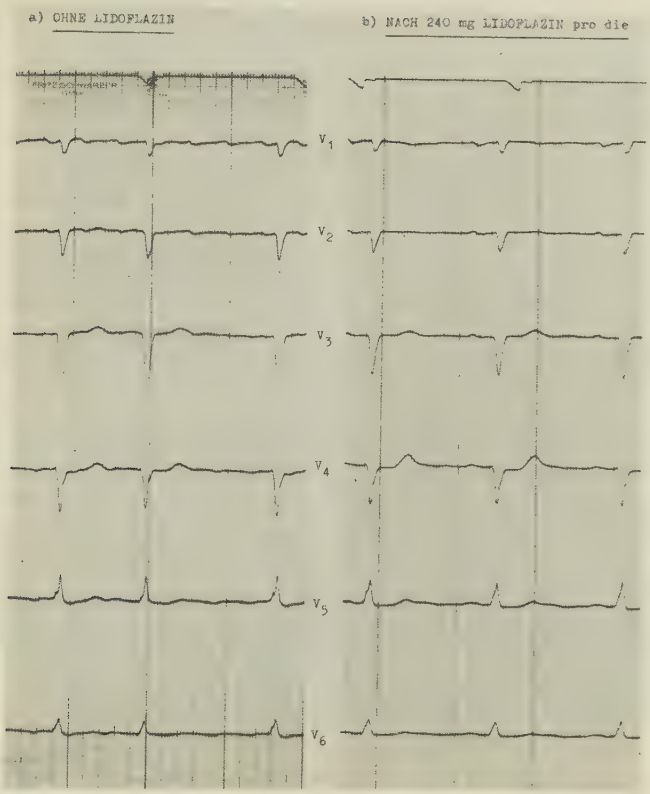


Abb.14

Konversion eines Vorhofflimmerns durch Lidoflazin

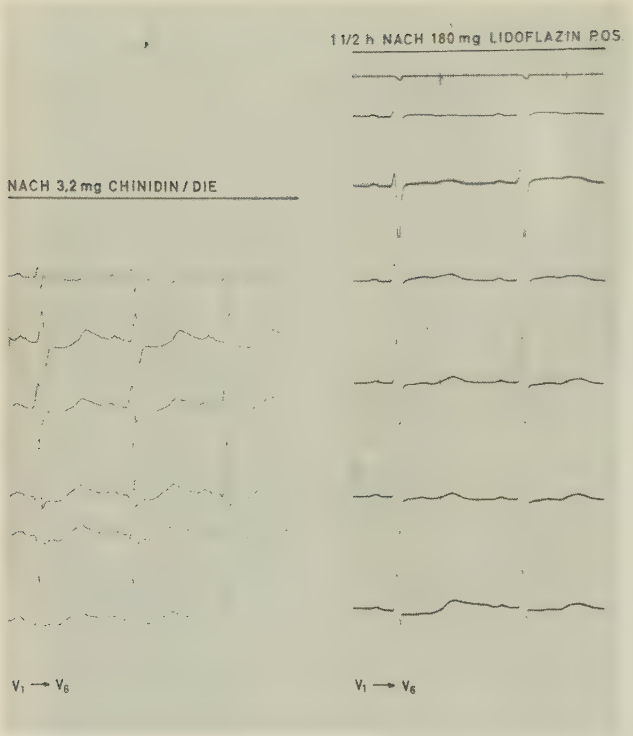


Abb. 5

Beispiele für EKG-Alterationen unter Chinidin und Lidoflazin.
Der EKG-Vergleich zeigt deutlich gemeinsame Merkmale mit dem Auftreten einer U-Welle (TU-Verschmelzungswelle), einer verlängerten QTU-Zeit und einer präterminalen Abflachung der T-Welle

Zusammenfassung

An insgesamt 40 Personen (20 mit und 20 ohne nachweisbare koronare Herzkrankheit) wurde während einer akuten Behandlungsphase mit Lidoflazin das elektrokardiographische Verhalten unter Ruhe- und Belastungsbedingungen untersucht. Bereits 60 bis 90 Minuten nach der peroralen Verabfolgung von 180 mg Lidoflazin treten signifikante Veränderungen in der Repolarisationsphase mit besonderer Ausprägung bei koronarkranken Patienten auf. Charakteristische Zeichen sind die Ausbildung einer U-Welle, einer TU-Verschmelzungswelle mit Kerbung, Abrundung und Doppelgipfel, die Verlängerung der gesamten Repolarisationsphase (QTU-Zeit) sowie Abflachung und präterminale Negativierung der T-Wellen. Diese Veränderungen treten dosisabhängig auf, werden durch eine fahrradergometrische Belastung noch zusätzlich verstärkt und entsprechen weitgehend denjenigen bei Hypokaliämie und unter Chinidinwirkung. Bei digitalisierten Patienten kann Lidoflazin vermehrt Herzrhythmusstörungen in Form von ventrikulären Extrasystolen verursachen, bei Vorhofflimmern besitzt es defibrillierende Eigenschaften. Sinusfrequenz, Erregungsausbreitung sowie ST-Strecken-Dauer und -Verlauf bleiben unter der akuten Lidoflazineinwirkung unbeeinflußt.

Literatur

1. Afonso, S., O´Brien, G.S., Crumpton, C.W. : Enhancement of coronary vasodilating action of ATP and adenosine by Lidoflazine
Circulation Research 22, 43-48, (1968)

2. Afonso, S., O´Brien, G.S. : Mechanism of enhancement of adenosine action by Dipyridamole and Lidoflazine in dogs
Arch.int.Pharmacodyn. 194, 181-196 (1971)

3. Batlouni, M., Bertolami, V., Duprat, R. : Lidoflazine na angina do peito: I. Ensaio duplamente cego
Arq.bras.Cardiol. 21, 321 (1968)

4. Batlouni, M., Schwartz, H., Duprat, R., Bertolami, V., Feher, J. : Lidoflazine na angina do peito: Efeitos eletrocardiograficos. Correlacao clinica
Arq.bras.Cardiol. 22, 221 1969

5. Berne, R.M. : Nucleotide degradation in the hypoxic heart and its possible relation to regulation of coronary blood flow
Fed.Proc. 20, 101 (1961)

6. Berne, R.M. : Regulation of coronary blood flow
Physiol.Rev. 44, 1 (1964)

7. Bernstein, V., Peretz, D.J. : Lidoflazine - a new drug in the treatment of angina pectoris

Current therapeutic Res. Vol. 14, No 8 (1972)

8. Carmeliet, E., Xhonneux, R. : Influence of Lidoflazine on cardiac transmembrane potentials and experimental arrhythmias

Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. 268, 210 - 228 (1971)

9. Dietmann, K., Juhran, W., Schaumann, W. : Die Bedeutung des Adenosin/Theophyllin - Antagonismus für die Wirkung von Coronartherapeutika

Herz/Kreisl., 1. Jg., Nr. 6, 302 - 305, September 1969

10. Gerlach, E. : Some new aspects from studies of adenine nucleotide and protein metabolism in the myocardium

Proc.Int.Union.Physiol.Sci., Vol. 8, 44 - 45 (1971)

11. Gerlach, E. : Biochemische Aspekte der Adenosin bedingten Koronardilatation

Kreislaufmessungen 4, 126 - 132 (1964)

12. Gerlach, E., Deuticke, B. : Der Nucleotidabbau im Herzmuskel und seine mögliche Bedeutung für die Koronardurchblutung

Naturwissenschaften 50, 228 (1963)

13. Godfraind, T. : Pharmacology of hormonal polypeptides and proteins

Plenum Press, p. 497 (1968)

14. Jageneau, A., Brugmans, J. : The effect of Lidoflazine on the exercise capacity of normal volunteers: Double-blind cycloergometric evaluations

Arzneim.Forsch. 22, 457 - 459 (1973)

15. Jageneau, A., Schaper, W. : The effectiveness of Lidoflazine and other coronary vasodilators after oral administration in the trained non-anesthetized dog

Arzneim.Forsch. 17, 582 - 587 (1967)

16. Jageneau, A., Schaper, W., Xhonneux, R. : Stimulation of coronary collateral circulation by Lidoflazine

Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp.Path.Pharmak., Bd 252, 1 - 8 (1965)

17. Jageneau, A., Schaper, W. : Potentiation of adenosin activity by low oral doses of Lidoflazine

Nature, Vol. 221, 184 - 185 (1969)

18. Jageneau, A., Schaper, W. : Enhancement of coronary reactive hyperemia in unanesthetized pigs by an adenosin potentiator

Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. 265, 16 - 23 (1969)

19. Juhran, W., Dietmann, D. : Zur Regelung der Koronardurchblutung im akuten Sauerstoffmangel

Pflügers Arch.ges.Physiol. 315, 105 - 109 (1970)

20. Kübler, W., Bretschneider, H.J. : Kompetitive Hemmung der katalysierten Adenosindiffusion als Mechanismus der koronarerweiternden Wirkung eines Pyrimido-Pyrimidin-Derivates

Pflügers Arch.ges.Physiol. 280, 141 - 157 (1964)

21. Maciel, L., Amarilho, I., Lion, M. : Ensaio clinico com Lidoflazine (R-7.904) na insuficiencia coronaria

Revta paul.med., Vol. 76, 89 - 92 (1969)

22. Miyahara, M., Jimura, O., Yokoyama, M., Hashikawa, K. : Lidoflazine as an anti-arrhythmic drug
Tohoku J.exp.Med., 97, 95 - 96 (1969)

23. Piessens, J., Kesteloot, H., De Geest, H. : Lidoflazine in the treatment of chronic atrial fibrillation
Arzneim.Forsch. 20, 355 - 358 (1970)

24. Schaper, W., De Brabander, M., Lewi, P. : DNA synthesis and mitoses in coronary collateral vessels of the dog
Circulation Res. 28, 671 - 679 (1971)

25. Schaper, W., Xhonneux, R., Jageneau, A., Janssen, P. : The cardiovascular pharmacology of Lidoflazine, a long acting coronary vasodilator
J.Pharmac.exp.Ther. 152, 265 - 274 (1966)

26. Schlepper, M., Derro, R. : Antifibrillatory effects of Lidoflazine
Symposion on Lidoflazine, Beerse, May 1970

27. Schwalb, H. : Klinische, elektrokardiographische und ergometrische Untersuchungen über die Wirksamkeit von Lidoflazin bei Angina pectoris
Arzneim.Forsch. 21, 465 - 472 (1971)

28. Spiekermann, P.G., Bretschneider, H., Grebe, D., Kübler, W., Orellano, L.E. : Zur Frage der Bedeutung des Adenosins als Mittler zwischen Herzstoffwechsel und Koronardurchblutung

Pflügers Arch.ges.Physiol. 297, R 62 (1967)

29. Türker, : Effect of Lidoflazine on the rats paw edema induced by serotonine, histamine and bradykinine

Europ.J.Pharmacol. 4, 175 - 178 (1968)

30. Van Belle, H. : The disappearence of adenosine in blood. Effects of Lidoflazine and other drugs

Europ.J.Pharmac. 11, 241 - 248 (1970)

31. Verhaeghe, L.K. : Behandlung der Angina pectoris mit Lidoflazin

Arzneim.Forsch. 19, 1842 - 1844 (1969)

Herrn Professor Dr. med. H. Hochrein möchte
ich meinen ganz besonderen Dank für die
Anregung zu diesem Thema und seine Unterstützung
bei der Ausführung der Arbeit aussprechen.

Lebenslauf

Am 8. März 1949 wurde ich als Sohn des Dipl.-Ing. Hans-Ulrich Scholle und seiner Ehefrau Christel, geb. Lehmann, in Rostock geboren.

1954	Flucht der Familie aus der DDR nach Eschwege/ Hessen
1955 - 1959	Besuch der Volksschule in Eschwege
1959 - 1967	Besuch des Friedrich - Wilhelm - Gymnasiums in Eschwege
Juni 1967	Abitur am mathematisch - naturwissenschaftlichen Zweig des Friedrich - Wilhelm - Gymnasiums
Oktober 1967	Beginn des Medizinstudiums an der Freien Universität Berlin
September 1968	Vorphysikum an der Freien Universität Berlin
April 1970	Physikum an der Freien Universität Berlin
September 1973	Staatsexamen an der Freien Universität Berlin

Zur Zeit Medizinalassistent an der III. Inneren Abteilung des Städtischen Rudolf - Virchow - Krankenhauses in Berlin.